

## 조직 산소화의 측정

중앙대학교 의과대학 내과학교실

김 재 열

### Introduction

미국에서의 통계에 의하면 패혈증 (sepsis)으로 연간 약 20 만명이 사망하는 것으로 보고되며, 전체적으로 패혈증 환자의 10 내지 20% 정도가 사망하는 것으로 알려져 있다. 특히 패혈증에 의해 쇼크 (septic shock)가 발생할 경우에는 60% 이상의 환자가 사망하는 것으로 보고된다. 그런데 패혈증성 쇼크로 사망하는 환자 대부분은 저혈압 자체보다는 다장기기능부전 (multi-organ dysfunction syndrome)에 의하며, 다장기기능부전은 각 장기를 구성하는 조직 세포에서의 산소공급의 장애에 의해서 발생하는 것으로 이해되고 있다. 패혈증에서 조직 저산소증이 발생하는 원인은 크게 두 가지로 설명될 수 있다. 첫째는 패혈증에 의한 distributive shock이 발생하여 수액요법이나 혈관수축제에 반응하지 않는 저혈압이 발생되어 조직으로의 관류가 제대로 이루어지지 않는 것이고, 두 번째로는 미세순환부전 (microvascular circulation)의 장애로 조직에서의 산소의 섭취와 이용 자체에 장애가 일어나는 것이다. 즉, 패혈증에서는 혈관 내백혈구의 응고 (intravascular leukaggregation), 적혈구의 변형성의 장애 (abnormality of red blood cell deformability), 혈관의 투과성의 증가 (increased microvascular permeability), 간질로의 단백질 소실 (interstitial protein loss), 조직 부종 등의 현상에 의해 미세순환부전이 야기되며, 미세순환부전은 다시 신체 각 장기 조직으로의 영양분 및 산소공급의 장애를 유발하여 해당 기관의 기능부전을 야기한다는 것이다.

따라서 패혈증에서 발생하는 조직 산소화 장애는 패혈증의 병태생리를 이해하고, 치료 방법을 개발하며, 예후를 예측하는 중요한 개념으로 알려져 있으며, 이미 최근 15년간 중환자 및 응급환자의학 영역에서는 이 문제에 대해 집중적으로 연구가 이루어져왔다.

### 중환자에서 조직 산소화 장애와 장기 부전과의 연관성

인체를 구성하는 조직은 산소공급을 받아서 각종 대사에 필요한 ATP를 지속적으로 만들어냄으로서 정상적인 기능을 유지하고 있다. 이 과정은 지극히 필수적인 과정이기 때문에 질병 등에 의해 조직으로의 산소공급이 원활하지 않은 경우에 대비하여 인체는 다양한 방법의 보상기전을 유지하고 있다. 즉 혈류의 증가, 혈류의 재분포, 조직에서 산소탈취 (oxygen extraction)의 증가, heat shock protein 등과 glucose regulated protein의 증가 등이 그러한 기전들이다. 하지만 저산소증의 정도가 일정수준 이상을 넘어서거나, 그 기간이 일정기간을 초과하면 이러한 보상 기전이 한계에 다다르게 되며, 결국에는 세포의 사멸과 조직의 괴사가 불가피하게 된다. 문제는 한 조직의 괴사는 그 조직 자체에 국한되는 것이 아니고, 여러 매개체와 다양한 toxin의 분비를 통하여 다른 장기에까지 영향을 주게 된다는 사실이다. 이러한 사실은 그 동안의 수 많은 ischemia/reperfusion injury model을 통해서 확인되었다. 또한 특히 장허혈증의 경우에는 점막의 방어선이 깨지면서 장점막을 통해 침투한 장내세균이 전신적인 염증반응 및 미세혈관 혈액응고를 유발시킬 수 있다. 요약하면, 패혈증에서는 한 장기의 조직 산소화 장애가 다른 장기의 산소화 장애를 유발하며, 혈류의 재분포와 혈액응고 장애를 발생시켜 다장기부전의 장애라는 현상으로 증폭되어질 수 있다.

### 조직 저산소증의 정의

동맥혈 저산소증은 통상 대기호흡 하에 동맥혈산소분압 (PaO<sub>2</sub>)이 60 mmHg 이하로 떨어진 경우로 정의된다. 하지만 조직 저산소증에는 그러한 명확한 기준이 확립되어 있지 않다. 조직내에서의 산소분압을 측정하는 방법 자체가 아직 개발되어 있지 않으며 따라서 그 정상

치가 알려져 있지 않다. 또한 추측컨대는 각 조직에 따라 정상치에 상당한 차이가 있을 것으로 보인다. 따라서 조직 저산소증은 “조직세포가 산소를 유용하는데 장애가 일어나서 조직이 혐기성 대사 (anaerobic metabolism)에 이르게 된 상태”라고 모호하게 정의가 되어 있다. 하지만 조직저산소증은 최소한 저산소증, 빈혈, 순환성 및 조직독성 (histotoxic) 저산소증과는 구별되는 개념으로 이해되어야 한다.

### 전반적인 조직 저산소증 (global tissue hypoxia)의 측정방법

조직 저산소증의 정의 자체가 모호한 개념이므로 조직 저산소증을 측정하는 것 자체가 용이할 수가 없다. 현실적으로는 혐기성 대사의 생화학적 부산물들 (ATP의 감소, NADH의 증가, oxydized cytochrome aa3의 감소)을 매우 복잡한 방법들 (nuclear magnetic resonance spectroscopy, luminescent oxygen probe 등)을 이용하여 측정하고 있으나 이 방법들을 실제로 임상에서 적용하기에는 어려움이 있다. 그런 이유로 임상에서는 임상적인 데이터를 통하거나, 혐기성 대사산물 (예: lactate)을 측정하거나 조직에서 혈류를 측정하는 등의 간접적인 방법들을 시도하고 있다.

#### 1. 임상적인 접근

조직 저산소증과 직접적인 연관을 보이는 임상적인 증후는 없으나 의식저하, 소변량의 감소, vital sign의 이상 등이 조직 및 장기에 저산소증이 있을 때 나타날 수 있는 sign들이며, 따라서 이러한 sign이 나타날 때에는 조직 저산소증이 발생했는지, 또한 교정가능한 원인인자들은 없는지 살펴보아야 한다.

#### 2. pH와 lactate

조직 저산소증이 발생한 경우에 세포 내에서는 anaerobic glycolysis가 일어나며 따라서 조직내의 H<sup>+</sup> ion의 농도가 증가하고 이에 따라 대사성 산증 (metabolic acidosis)이 발생하며, 따라서 동맥혈의 pH 감소는 조직 저산소증이 발생하고 있다는 간접적인 증거가 될 수 있다. 또한 패혈증에서 대사성 산증의 발생은 많은 경우에 lactic acid에 의해서 발생된다. 따라서 혈장내 lactate 농도도 조직 저산소증을 가늠하는 지표로 이용된다. 또한 혈장 lactate 치가 중환자의 예후를

예측하는 중요한 인자 중의 하나임은 이미 잘 알려진 사실이다.

#### 3. DO<sub>2</sub>/VO<sub>2</sub> (oxygen delivery/oxygen consumption)

Oxygen delivery (또는 oxygen transport)는 심박출량 (cardiac output)과 동맥혈산소농도 (arterial oxygen content)의 곱으로 표현되며, 이 값 자체가 조직의 산소화 (tissue oxygenation)를 평가하는 지표로 임상에서 이용되기도 한다. 하지만 oxygen delivery는 심혈관계를 통한 산소공급의 전체량을 의미하므로 인체 각각의 장기의 국소 혈류가 적절하게 이루어지는 것을 대변하지는 못한다. 이를 극복하기 위한 지표로 개발된 것이 oxygen delivery (DO<sub>2</sub>)를 oxygen consumption (VO<sub>2</sub>)로 나눈 값이다. 동물이나 인체에서 점차적으로 oxygen delivery (DO<sub>2</sub>=cardiac output X arterial oxygen content)를 높여가면서 그에 따른 oxygen consumption (VO<sub>2</sub>)을 측정하였을 때, 조직 저산소증이 있는 상태라면 DO<sub>2</sub>의 증가에 따라 VO<sub>2</sub>가 비정상적으로 증가할 것이라는 가정 하에 시행되는 방법이다. 하지만 DO<sub>2</sub>를 점차적으로 증가시키는 과정에 시간이 많이 소요되고 그 과정 중에 환자가 똑같은 임상적 상태를 유지하여야 하는 전체 조건이 충족되어야 하고, 또한 정확하게 DO<sub>2</sub>와 VO<sub>2</sub>를 측정하는 방법 자체가 통일되어 있지 않기 때문에 임상에서 시행하기에는 적당하지 않다.

#### 4. SVO<sub>2</sub> (mixed venous oxygen saturation)

Mixed venous oxygen saturation (SVO<sub>2</sub>)는 모든 조직을 관류한 혈액의 oxygen saturation 총합계로 oxygen delivery가 감소하거나 또는 oxygen demand가 증가하는 경우에 감소한다. 따라서 SVO<sub>2</sub>는 심인성 (cardiogenic) 또는 저혈량성 (hypovolemic) 쇼크시에 감소한다. 같은 이유로 패혈증에 의해 조직 저산소증이 발생할 경우 microcirculation의 이상으로 oxygen delivery가 감소하거나 hyperdynamic state에서 oxygen demand가 증가하여 SVO<sub>2</sub>가 감소할 것으로 기대할 수 있다. 하지만 패혈증에서 SVO<sub>2</sub>가 정상이거나 오히려 증가하는 경우도 있다. 또한 SVO<sub>2</sub> 값은 폐동맥도관 (pulmonary artery catheter)를 통해 반복적으로 측정하거나 fiberoptic pulmonary artery catheter를 이용해 continuous하게 측정하는데, 측정된 수치는 혈류에 따라서 파동성으로 display되기 때문에 DO<sub>2</sub>의 이상여부를

결정할 특정값을 정하기가 쉽지 않다. 따라서 아직까지는 조직 저산소증의 측정지표로 공인되지 않았다.

## 5. delta PCO2

동맥혈이산화탄소분압 (PaCO2)와 정맥혈이산화탄소분압 (PvCO2)의 차이를 delta PCO2라고 한다. 조직 저산소증에서는 이산화탄소 발생이 증가하여 정맥혈이산화탄소분압이 증가하고 따라서 delta PCO2가 증가할 것으로 기대할 수 있다. 하지만 delta PCO2는 동맥혈이산화탄소분압의 절대값을 해석하는 방식에 따라 차이가 있을 수 있기 때문에 이용이 제한되어 있다.

## 6. pH<sub>i</sub>

이 방법은 gastric tonometry라고도 불리는데, 위점막 간질성 용액과 액체로 채워진 풍선사이의 이산화탄소분압의 equilibration을 통해서 위점막의 pH를 측정하는 방법이다. 위벽으로의 혈류량이 감소하거나 또는 세포내 저산소증이 발생하면 (세포내 이산화탄소 발생이 증가하면) 위점막의 이산화탄소분압은 증가한다 (즉 pH<sub>i</sub>는 감소한다). pH<sub>i</sub>를 측정하는 이유는 위점막층이 혈류의 감소에 상당히 민감하게 반응하여 전체 혈류량의 감소를 반영할 것으로 기대하기 때문이다. 따라서 pH<sub>i</sub>가 위점막의 혈류를 측정하는 방법임에도 몸 전체 혈류의 적절성을 평가하는 지표로 이용된다. 일부에서 pH<sub>i</sub>가 중환자의 예후인자로 의미가 있다고 보고된 바 있다. 하지만 이 방법은 비용이 많이 들고, 측정이 까다로우며, 시행자에 따라 측정치에 변이가 많은 점에서 한계를 보이고 있다.

결론적으로 현재까지는 조직 저산소증을 대표할 수 있는 좋은 지표는 없다고 하여도 과언이 아니다. 그럼에도 불구하고 pH와 lactate는 중환자의 예후인자로서 높은 가치를 보이며, 측정이 간편하고, 환자의 경과에 따라 반복적으로 측정할 수 있다는 점에서 그 중에서는 가장 임상적 유용성이 높다고 볼 수 있다.

## 국소적인 조직 저산소증의 측정방법

### 1. pH<sub>i</sub>

위에서 설명했듯이, pH<sub>i</sub>는 전반적인 조직 저산소증과 연관성을 보이나, 실제로는 위점막의 혈류와 조직 저산

소증을 측정하는 방법이다.

## 2. 국소 혈류량 (Regional blood flow)의 측정

다양한 catheter를 측정을 원하는 부위로 직접 삽입하거나 또는 내시경을 이용하여 catheter를 장착하여 국소 혈류량을 측정하는 방법들이 개발되었으며, 현재까지는 이러한 방법을 이용하여 brain, kidney, splanchnic bed 등에서의 혈류량을 측정한 보고들이 있다. 하지만 기술적으로 어렵기 때문에 임상적으로 이용하기에는 부적절하다.

## 3. Polarographic oxygen electrodes

조직이나 피하로 삽입하여 국소산소분압을 측정하는 방법이다. 하지만 국소산소분압이 정상이라도 조직 저산소증이 발생할 수가 있다 (cytotoxic hypoxia). 대개 연구적 목적으로 이용되며, 임상에서 이용되는 경우는 극히 드물다.

## 4. Infrared and near infrared spectrometry

Pulse oximetry와 똑 같은 원리를 이용하여 hemoglobin, myoglobin 또는 cytochrome aa의 oxidation-reduction state를 측정하며 역시 주로 research 목적으로 이용된다.

## 5. Luminescent oxygen probes

NADH의 흡수 파장을 측정하여 intramitochondrial redox state를 추정하는 방법이다.

## 6. NMR spectroscopy and positron emission tomography

주로 심장과 같이 움직이는 기관을 대상으로하여 세포 대사를 측정하는 방법이나 중환자실 환자를 대상으로 시행하는 데는 공간적인 제한이 따른다.

## 조직 저산소증에 대한 치료

본 연제는 조직 저산소증의 측정에 대한 것이나, 조직 저산소증의 치료를 간단히 언급하면, 조직 저산소증은 크게 oxygen delivery를 증가하는 방법과 oxygen demand를 감소시키는 방법으로 구분할 수 있다.

## 1. Oxygen delivery를 증가하는 방법

### 1) Fluid resuscitation

저혈량성 쇼크에서뿐만 아니라 패혈증성 쇼크와 같은 distributive shock에서도 초기에 혈류량을 증가시킴으로써 장기로의 관류를 유지시키는 것이 중요하다. 수액의 종류는 중요하지 않으며, 출혈이 동반되지 않는다면 패혈증성 쇼크에서 전혈 (whole blood)이 수액보다 유리하다는 증거는 없다.

### 2) Vasoactive drugs

Catecholamine (특히 epinephrine)은 패혈증성 쇼크에서 사용되었을 때 조직의 산소소모량을 증가시키는 우려는 있으나 microcirculatory blood flow를 증가시킴으로써 조직 산소화에 유리하게 작용할 수 있다. 패혈증성 쇼크에서는 처음에는 dopamine을 사용하는 것이 가장 좋으며, 적정량의 dopamine에 반응이 없으면, dobutamine을 추가하면 도움이 될 수 있다. 말초혈관 저항이 극단적으로 감소하여 mean arterial pressure가 심하게 감소되어 있는 상황에서는 norepinephrine을 사용한다.

## 2. Reduction in oxygen demand

### 1) Sedation and analgesia

심한 sedation은 negative inotropic effect와 같은 부작용을 유발할 수 있으나, 적절한 sedation은 중환자의 전체 에너지 소모를 줄이고, 중추 교감신경의 작용을 감소시키며, 자발적인 근육운동의 감소를 통해서 호흡일을 감소시킨다. Muscle relaxant는 weaning difficulty를 유발할 수 있으나 경우에 따라서는 (심한 shivering이나 agitation시) 사용할 수 있다. 고열이 있는 환자에서 cooling이나 drug을 이용하여 해열 시켜주는 것도 oxygen demand를 줄여주는 하나의 방법이다.

### 2) Mechanical ventilation

중환자에서 호흡일에 드는 산소소모량은 급격하게 증

가한다. 따라서 동맥혈산소분압이나 이산화탄소분압이 적절한 경우라도 조직 저산소증의 임상적 또는 생화학적 소견이 의심된다면 초기에 기계호흡을 시작하는 것이 유리하다.

## REFERENCES

- 1) Center for Disease Control. Increase in national hospital discharge rates for septicemia-United States. *MMWR* 39:31-34, 1990
- 2) Dnatzker DR. Monitoring tissue oxygenation. *1997 Chest* 111:12-14
- 3) Sair M, Etherington PJ, Winlove CP, et al. Tissue oxygenation and perfusion in patients with systemic sepsis. *Crit Care Med* 29:1343-1349, 2001
- 4) Anning PB, Siar M, Winlove PW, et al. Abnormal tissue oxygenation and cardiovascular changes in endotoxemia. *Am J Respir Crit Care Med* 159:1710-1715, 1999
- 5) Linden PV, Her SD, Belisle S, et al. Comparative effects of red blood cell transfusion and increasing blood flow on tissue oxygenation in oxygen supply-dependent conditions. *Am J Respir Crit Care Med* 163:1605-1608, 2001
- 6) Ladakis C, Myrianthefs P, Karabinis A, et al. Central venous and mixed venous oxygen saturation in critically ill patients. *Respiration* 68:279-285, 2001
- 7) Chapman JD, Schneider RF, Urbain JL, et al. Single-photon emission computed tomography and positron-emission tomography assays for tissue oxygenation. *Semin Radat Oncol* 11:47-57, 2001
- 8) Broccard A, Humi JM, Eckert P, et al. Tissue oxygenation and hemodynamic response to NO synthase inhibition in septic shock. *Shock* 14:35-40, 2000
- 9) Vallet B, Tavernier B, Lund N. Assessment of tissue oxygenation in the critically-ill. *Eur J Anaesthesiol* 17:221-229, 2000
- 10) Siar M, Etherington PJ, Curzen NP, et al. Tissue oxygenation and perfusion in endotoxemia. *Am J Physiol* 271:H1620-1625, 1996